

## 実験的脳発育障害の神経科学的研究

田丸 政男

### ■脳発育障害の実験的意義

記憶や学習などの脳の高次機能を支える物質の解明には、実験的に機能障害を伴うモデル動物の作製が、非常に有効な手法の一つであるとされる。これは、障害された動物脳の器質的および機能的変化について正常動物脳と比較検討し、正常な神経機能を支える物質基盤を科学的に証明しようとするもので、多くの実験で利用されている。

### ■実験的脳発育障害動物（疾患モデル）の作製方法の種類

- ① 出生前又は出生直後における仔動物脳の障害実験：これは、放射線照射・電気焼灼・摘出手術などの物理的方法や、神経毒、抗精神薬や代謝拮抗剤の投与・栄養障害などの化学的方法を用いて、胎仔又は新生仔脳に発生異常（小頭症・胎児性アルコール障害・水頭症など）を惹起させる実験である。
- ② 遺伝的な神経の機能障害動物の利用：これは、先天性の遺伝的疾患モデル動物を利用する方法で、数多くのミュータントマウスが知られている。
- ③ 「ノックアウトマウス」の実験：これは、学習や記憶に関与するレセプターやその代謝系酵素などの遺伝子解析が進んだことから、それらのレセプターや代謝酵素などの遺伝子発現を細胞工学的な手法で障害し作製した動物を使用するものである。

### ■実験的小頭症ラットを用いた実験

著者は、核酸合成阻害物質の一種であるメチールアゾキシメタノール (MAM) を妊娠15日目の母ラットに投与し、その仔ラットに実験的な小頭症を発現させ、このラットを用いて高次神経機能を支える背景物質の検討を行った。

このラットには外表奇形は見られないが、脳重量が正常ラットの半分しかなく、特に大脳皮質の形成不全が著明であった。また、走行時に後足の運動機能障害や音などの外界刺激に対する閾値の低下などの易刺激性がみられた。本ラット脳では、大脳皮質のモノアミン濃度の増加が見られ、また線状体のドーパミン濃度が約2倍に上昇しており、前述の異常行動と錐体外路系のドーパミン作動性神経系の異常との関係が示唆された。また、スキナー箱を用いたオベラント明暗弁別の学習能力は、正常脳に比して約半分の重量の割には、比較的保たれていた。しかし、八方向放射状迷路学習テストは全く学習完成に至らず、ヒトにおける痴呆症状特有の空間認知障害が見られた。この空間認知機能には、海馬や大脳皮質のグルタミン酸作動性神経系の関与が知られており、本ラットにおいてもグルタミン酸レセプターの減少が見られ、本神経系の空間記憶への関与が更に実証された。

### ■まとめ

以上のように脳発育障害動物を用いた実験は、脳の高次神経機能を支える物質的背景を明確にする基礎的なデータを提供するばかりでなく、ヒトの精神神経疾患の病態解明にも利用できるため、現在重要な実験方法の一つとして多くの研究者によって用いられている。